

# 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后血清成纤维细胞生长因子 21 和髓过氧化物酶水平与预后的关系

陈雪斌

(濮阳市人民医院心内一科, 河南省濮阳市 457000)

[关键词] 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入术; 成纤维细胞生长因子 21; 髓过氧化物酶; 主要不良心血管事件

[摘要] 目的 探究急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后血清成纤维细胞生长因子 21(FGF-21)、髓过氧化物酶(MPO)水平与预后的关系。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在我院接受 PCI 术治疗的 108 例 AMI 患者作为研究对象。根据随访过程中是否发生主要不良心血管事件(MACE), 病人分为预后不良组(25 例)和预后良好组(83 例)。采用酶联免疫吸附法检测受试者血清 FGF-21 水平, 采用胶体金免疫层析法检测受试者血清 MPO 水平。分析 FGF-21、MPO 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的关系及诊断 MACE 发生的效能。结果 预后不良组血清 FGF-21、MPO 水平均高于预后良好组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。FGF-21+MPO 诊断 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.860, 高于 FGF-21、MPO 单独诊断 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的 AUC。FGF-21  $> 140.41$  ng/L 和 FGF-21  $\leq 140.41$  ng/L 的患者, MACE 发生率分别为 39.58% 和 10.00%, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。MPO  $> 419.42$   $\mu$ g/L 和 MPO  $\leq 419.42$   $\mu$ g/L 的患者, MACE 发生率分别为 35.00% 和 8.33%, 差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。Cox 单因素及 Cox 多因素分析显示 FGF-21、MPO 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生密切相关(均  $P < 0.05$ )。结论 AMI 患者 PCI 术后血清 FGF-21、MPO 水平与预后有关。高水平的 FGF-21、MPO 与 MACE 发生密切相关。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Relationship between the levels of serum fibroblast growth factor-21 and myeloperoxidase and prognosis in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

CHEN Xuebin

(Department of Cardiology, People's Hospital of Puyang, Puyang, Henan 457000, China)

[KEY WORDS] acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; fibroblast growth factor-21; myeloperoxidase; major adverse cardiovascular event

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum fibroblast growth factor-21 (FGF-21), myeloperoxidase (MPO) levels and prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 108 AMI patients who received PCI in our hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the study subjects. According to whether major adverse cardiovascular events (MACE) occurred during follow-up, patients were divided into two groups: poor prognosis group (25 cases) and good prognosis group (83 cases). The levels of serum FGF-21 and MPO were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and colloidal gold immunochromatography respectively. The relationship between FGF-21, MPO and MACE in AMI patients after PCI, and the efficacy of FGF-21, MPO in the diagnosis of MACE were analyzed. **Results** The levels of serum FGF-21 and MPO in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Area under ROC curve (AUC) of FGF-21+MPO in the diagnosis of MACE in AMI patients after PCI was 0.860, which was higher than that of FGF-21 and MPO alone in the diagnosis of MACE in AMI patients after PCI. In pa-

[收稿日期] 2019-06-19

[修回日期] 2019-07-12

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(201604042)

[作者简介] 陈雪斌, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心脏介入, E-mail 为 cupaf22@163.com。

tients with  $\text{FGF-21} > 140.41 \text{ ng/L}$  and  $\text{FGF-21} \leq 140.41 \text{ ng/L}$ , the incidence of MACE was 39.58% and 10.00%, respectively, and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). In patients with  $\text{MPO} > 419.42 \text{ } \mu\text{g/L}$  and  $\text{MPO} \leq 419.42 \text{ } \mu\text{g/L}$ , the incidence of MACE was 35.00% and 8.33%, respectively, and the difference was statistically significant ( $P = 0.001$ ). Cox univariate and multivariate analysis showed that FGF-21 and MPO were closely related to MACE in AMI patients after PCI (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum FGF-21 and MPO are related to the prognosis in AMI patients after PCI, and high levels of serum FGF-21 and MPO are closely related to MACE.

近年来,随着医学技术的发展,已有许多生物标志物被证实与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)密切相关。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21) 是激素样的一种因子,具有调节细胞增殖、分化的作用<sup>[1-2]</sup>。亦有研究<sup>[3-4]</sup>表明 FGF-21 在内皮细胞凋亡和心肌缺血中发挥重要作用。此外,FGF-21 还被多数学者确认为 AMI 的独立影响因素<sup>[5]</sup>。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)能够反映动脉粥样硬化发病及进展的病理生理过程,已成为研究的热点<sup>[6]</sup>。虽然 FGF-21、MPO 均与 AMI 关系密切,但关于二者在 AMI 患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后预后中的作用仍未阐明。因此,笔者开展本研究,探究 AMI 患者血清 FGF-21、MPO 水平及与预后的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在我院接受 PCI 术治疗的 108 例 AMI 患者作为研究对象。根据《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[7]</sup>对 AMI 患者进行诊断及治疗。108 例 AMI 患者,男性 64 例,女性 44 例,平均年龄( $65.42 \pm 10.03$ )岁;其中 ST 段抬高型心肌梗死患者 69 例,非 ST 段抬高型心肌梗死患者 39 例。我院医学伦理委员会批准了该项研究。

(1)纳入标准:参照《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[7]</sup>中有关 AMI 诊断内容诊断为 AMI,且患者接受急诊 PCI 术治疗,手术成功;患者临床资料完整;签署了知情同意书。(2)排除标准:既往接受过 PCI 术或冠状动脉旁路移植手术治疗;不接受或未能及时接受 PCI 术治疗的患者;合并肿瘤;肝、肾功能衰竭;心脏瓣膜病、卒中、扩张性心肌病、肥厚型心肌病等;感染、自身免疫性疾病等。

### 1.2 信息收集

收集受试者年龄、性别、糖尿病史、高血压史、高脂血症史、吸烟史、身高、体质量、收缩压、舒张压

及平均动脉压等,计算体质指数(body mass index, BMI),  $\text{BMI} = \text{体重}/\text{身高}^2$ 。

### 1.3 指标检测

抽取受试者 PCI 术后次日空腹肘部静脉血 5 mL, 3 500 r/min, 离心 15 min, 提取上层清液于 EP 管中,  $-20^\circ\text{C}$  环境中保存,待检。采用全自动生化分析仪(Mindray BS-2000M)检测受试者血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平。采用胶体金免疫层析法检测受试者血清 MPO 水平,试剂盒购自普洛迈德生物有限公司。采用酶联免疫吸附法检测受试者血清 FGF-21 水平,试剂盒购自江莱生物科技有限公司。实验步骤均严格参照试剂盒及仪器说明书。

### 1.4 预后随访

于患者出院后 1 周通过电话及复诊等方式对 AMI 患者进行随访,随访 24 月,随访开始时间为 2016 年 1 月 25 日,每月随访 1 次,末次随访时间为 2019 年 5 月 28 日,了解其主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生情况及发生时间等。若患者随访过程中发生 MACE,则视为预后不良。MACE 包括不稳定型心绞痛、再发心肌梗死、恶性心律失常、支架内血栓形成、靶血管再次血运重建、心力衰竭、重大出血事件及全因死亡。

### 1.5 统计分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件包和 MedCalc 15.2.2 软件进行数据处理及分析。服从正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料用百分率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价 FGF-21、MPO 预判 AMI 患者 MACE 发生的效能。采用 Kaplan-Meier 曲线比较不同血清 FGF-21、MPO 水平的 AMI 患者 MACE 发生率。采用 Cox 单因素及多因素分析影响 AMI 患者 MACE 发生的相关因素。 $P < 0.05$  为差异有统计

学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组血清 FGF-21、MPO 水平比较

对 108 例 AMI 患者跟踪随访,25 例(23.15%) 发生 MACE 事件。预后不良组血清 FGF-21、MPO 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. 2 组血清 FGF-21、MPO 水平比较

Table 1. Comparison of serum FGF-21 and MPO levels between the two groups

分组	例数	FGF-21 (ng/L)	MPO ( $\mu$ g/L)
预后不良组	25	167.32 $\pm$ 25.92	489.54 $\pm$ 99.53
预后良好组	83	130.68 $\pm$ 28.64	422.75 $\pm$ 68.03
<i>t</i>		5.726	3.142
<i>P</i>		<0.001	0.004

### 2.2 血清 FGF-21、MPO 预判 AMI 患者 MACE 发生的效能

FGF-21+MPO 预判 AMI 患者 MACE 发生的 Logistic 回归方程为:  $F = 12.189 - 0.046 \times \text{FGF-21} - 0.009 \times \text{MPO}$ 。FGF-21+MPO 预判 AMI 患者 MACE

发生的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.860,高于 MPO 单独预判 AMI 患者 MACE 发生的 AUC ( $Z = 2.757, P = 0.006$ )。FGF-21 + MPO 预判 AMI 患者 MACE 发生的 ROC AUC (0.860) 高于 FGF-21 单独预判 AMI 患者 MACE 发生的 AUC (0.832),但差异无统计学意义 ( $Z = 1.015, P = 0.310$ ) (图 1、表 2)。

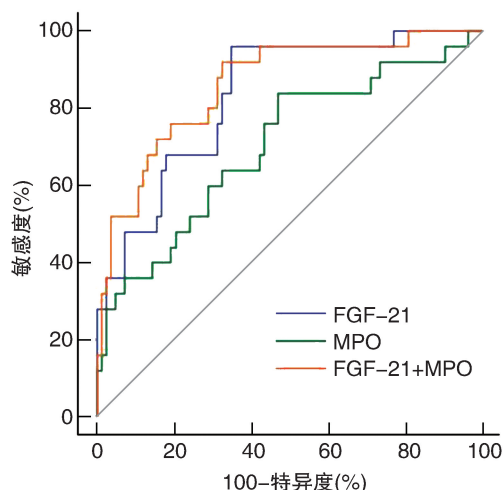


图 1. 血清 FGF-21、MPO 预判 AMI 患者 MACE 发生的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of serum FGF-21 and MPO predicting MACE in AMI patients

表 2. 血清 FGF-21、MPO 预判 AMI 患者 MACE 发生的效能

Table 2. Efficacy of serum FGF-21 and MPO in predicting MACE in patients with AMI

项目	AUC	SE	95% CI	约登指数	截断点	敏感度 (%)	特异度 (%)
FGF-21	0.832	0.044	0.748 ~ 0.897	0.611	140.41	96.00	65.06
MPO	0.703	0.063	0.607 ~ 0.787	0.370	419.42	84.00	53.01
FGF-21+MPO	0.860	0.043	0.780 ~ 0.919	0.595	—	92.00	67.47

### 2.3 不同血清 FGF-21、MPO 水平的 AMI 患者 MACE 发生率比较

FGF-21 > 140.41 ng/L 和 FGF-21  $\leq$  140.41 ng/L 的患者, MACE 发生率分别为 39.58% (19/48) 和 10.00% (6/60), 差异有统计学意义 (Log-Rank Chi-square = 14.100,  $P < 0.001$ ; 图 2)。MPO > 419.42  $\mu$ g/L 和 MPO  $\leq$  419.42  $\mu$ g/L 的患者, MACE 发生率分别为 35.00% (21/60) 和 8.33% (4/48), 差异有统计学意义 (Log-Rank Chi-square = 10.717,  $P = 0.001$ ; 图 2)。

### 2.4 影响 AMI 患者 MACE 发生的相关因素分析

将是否发生 MACE 作为因变量,将性别、年龄、BMI、糖尿病史、高血压史、高脂血症史、吸烟、FGF-

21、MPO、TC、TG、LDLC 及 HDLC 作为自变量,分别纳入 Cox 单因素分析,结果显示年龄、FGF-21、MPO、TC、LDLC 及 HDLC 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生相关。按纳入标准  $\alpha \leq 0.10$ , 进一步将年龄、高血压史、高脂血症史、FGF-21、MPO、TC、TG、LDLC 及 HDLC 一并纳入 Cox 多因素分析,结果显示 FGF-21、MPO 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生密切相关(表 3)。

## 3 讨论

随着我国居民生活水平的提高及老龄化进程的加快,心血管疾病的发病率逐年攀升,尤其是

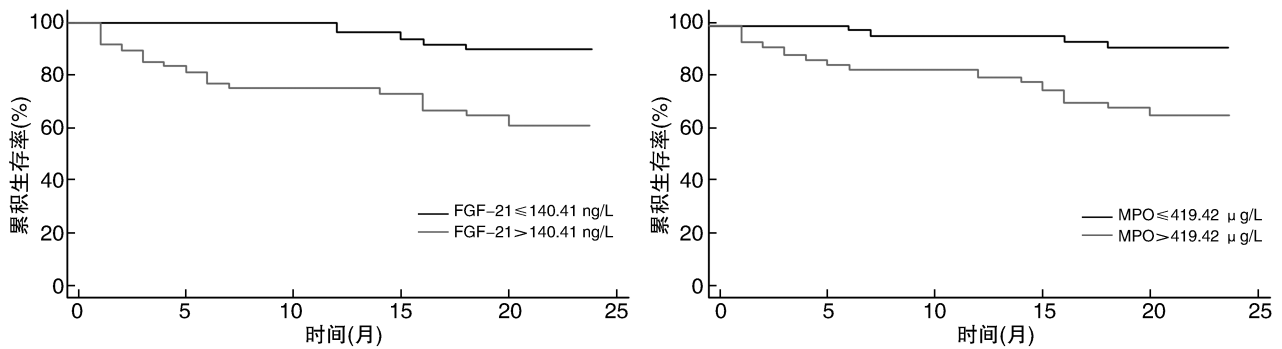


图2. 不同血清 FGF-21、MPO 水平的 AMI 患者 MACE 发生率比较

Figure 2. Comparison of MACE incidence in AMI patients with different levels of serum FGF-21 and MPO

表3. 影响 AMI 患者 MACE 发生的相关因素分析

Table 3. Analysis of related factors affecting the occurrence of MACE in patients with AMI

因素	Cox 单因素分析			Cox 多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄(>60/≤60,岁)	1.032	1.006 ~ 1.100	0.038	1.053	0.802 ~ 1.218	0.467
性别(男/女)	0.497	0.208 ~ 1.045	0.102	—	—	—
BMI(>23.91/≤23.91,kg/m <sup>2</sup> )	0.974	0.842 ~ 1.120	0.677	—	—	—
糖尿病史(是/否)	1.733	0.800 ~ 3.254	0.174	—	—	—
高血压史(是/否)	1.911	0.942 ~ 2.345	0.094	1.612	0.741 ~ 2.411	0.578
高脂血症史(是/否)	1.379	0.843 ~ 1.899	0.078	1.261	0.552 ~ 1.928	0.276
吸烟(是/否)	0.675	0.330 ~ 1.271	0.291	—	—	—
FGF-21(>140.41/≤140.41,ng/L)	4.830	2.167 ~ 10.765	<0.001	4.392	1.823 ~ 8.894	0.008
MPO(>419.42/≤419.42,μg/L)	4.932	2.251 ~ 10.806	0.001	4.435	2.517 ~ 11.243	0.010
TC(>4.30/≤4.30,mmol/L)	1.528	1.356 ~ 1.782	0.001	1.316	0.745 ~ 1.811	0.220
TG(>1.52/≤1.52,mmol/L)	0.569	0.313 ~ 1.078	0.089	1.023	0.844 ~ 2.012	0.549
LDLC(>2.51/≤2.51,mmol/L)	1.578	1.211 ~ 2.346	0.010	1.034	0.921 ~ 1.614	0.375
HDLc(>1.10/≤1.10,mmol/L)	0.547	0.213 ~ 0.677	0.008	0.745	0.456 ~ 1.276	0.297

AMI,严重影响人们身心健康<sup>[8]</sup>。PCI 术可有效治疗 AMI,挽救了多数患者的生命。MACE 作为 PCI 术后近、远期预后评价的主要指标,具有重要意义<sup>[9]</sup>。目前,对于心血管内科医师而言,寻找一种可准确评估 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的生物标志物具有重要临床价值。

本研究通过比较不同预后 AMI 患者血清 FGF-21、MPO 水平,发现预后不良组血清 FGF-21、MPO 水平均高于预后良好组,表明两指标可能与 AMI 患者 PCI 治疗后预后有关。通过 24 月的跟踪随访,了解到 108 例 AMI 患者中 25 例发生了 MACE 事件,与翟震宇调查<sup>[10]</sup>结果相近。笔者采用 FGF-21、MPO 评价 AMI 患者 MACE 的发生情况,结果显示 FGF-21、MPO 单独预判 AMI 患者 MACE 发生的 ROC AUC 分别为 0.832 和 0.703,均存在一定价值。

为进一步分析 AMI 患者血清 FGF-21、MPO 水平与其 MACE 发生情况的关系,笔者比较了不同 FGF-21 和 MPO 水平患者 MACE 发生情况,发现 FGF-21>140.41 ng/L 患者的 MACE 发生率为 39.58%,高于 FGF-21≤140.41 ng/L 的患者;MPO>419.42 μg/L 患者的 MACE 发生率为 35.00%,高于 MPO≤419.42 μg/L 的患者。上述结果表明,高血清水平的 FGF-21、MPO 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生率相关。进一步探讨 FGF-21、MPO 与 AMI 患者预后的关系,笔者将性别、年龄、BMI、糖尿病史、高血压史、高脂血症史、吸烟、FGF-21、MPO、TC、TG、LDLC 及 HDLC 均纳入 Cox 单因素及多因素分析,结果显示 FGF-21、MPO 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生密切相关,高水平的 FGF-21、MPO 提示 AMI 患者 2 年内 MACE 发生率增加。



有研究<sup>[11-13]</sup>显示,FGF-21 在机体葡萄糖稳态和脂质代谢的调节中发挥着重要作用。FGF-21 可与 FGF-21 配体及  $\beta$ -Klotho 结合,激活丝裂素活化蛋白激酶信号通路,同时增加葡萄糖的摄取。近期研究表明,心肌细胞分泌的 FGF-21 可以保护心脏,避免心脏损伤后心肌重构。此外,还有证据表明 FGF-21 可调控血管内胆固醇外流,保护动脉粥样硬化血管<sup>[14]</sup>。因此,FGF-21 抗动脉硬化功能主要通过抑制内皮细胞凋亡、调节糖脂代谢来实现。但当机体过度表达 FGF-21,血清 FGF-21 水平升高,其抗动脉硬化功能会受到抑制,进而发挥相反作用。曾有多项研究<sup>[15-18]</sup>均表明,心力衰竭、左心室舒张功能障碍、心房纤颤及颈动脉粥样硬化患者血清 FGF-21 水平升高。MPO 主要通过活化的中性粒细胞和单核细胞分泌,主要参与一氧化氮衍生氧化剂和反应性氧化物质的生成<sup>[19]</sup>。因此,MPO 能够促进冠状动脉内氧化应激的形成及炎症反应,最终导致机体不适而发生 MACE,但关于其具体病理生理机制仍有待基础研究进一步证实。

综上所述,AMI 患者 PCI 术后血清 FGF-21、MPO 水平与预后有关。高血清 FGF-21、MPO 水平提示 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生率较高,预后较差。本研究存在以下不足:(1)单中心研究,在样本选择上存在一定偏倚,且样本量相对不足;(2)样本选取时老年人权重较高。今后将扩大样本量,进行多中心研究以完善本试验结论。

#### [参考文献]

- [1] Domouzoglou EM, Naka KK, Vlahos AP, et al. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease; the emerging role of FGF21 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(6): H1029-H1038.
- [2] He B, Ge H, Yang F, et al. A novel method in the stratification of post-myocardial-infarction patients based on pathophysiology [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130158.
- [3] Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 790-797.
- [4] Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 779-789.
- [5] Zhang W, Chu S, Ding W, et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129791.
- [6] 陈柏荣,危小良,彭湖,等.髓过氧化物酶与冠状动脉慢血流的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(2): 185-187.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4): 397-404.
- [8] Hong D, Choi KH, Song YB, et al. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9646.
- [9] Shang P, Liu GG, Zheng X, et al. Association between medication adherence and 1-year major cardiovascular adverse events after acute myocardial infarction in China [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(9): e011793.
- [10] 翟震宇.髓过氧化物酶对急性心梗合并 T2DM 患者行 PCI 后发生 MACE 事件的预测价值[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2016: 1-39.
- [11] Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(1): 19-31.
- [12] Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of fibroblast growth factor 21 on the heart [J]. *J Endocrinol*, 2015, 227(2): R13-R30.
- [13] Cong WT, Ling J, Tian HS, et al. Proteomic study on the protective mechanism of fibroblast growth factor 21 to ischemia-reperfusion injury [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(11): 973-984.
- [14] Lin Z, Pan X, Wu F, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice [J]. *Circulation*, 2015, 131(21): 1861-1871.
- [15] Chow WS, Xu A, Woo YC, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2454-2459.
- [16] Wang R, Yi X, Li X, et al. Fibroblast growth factor-21 is positively associated with atrial fibrosis in atrial fibrillation patients with rheumatic heart disease [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14901-14908.
- [17] Jin L, Lin Z, Xu A. Fibroblast growth factor 21 protects against atherosclerosis via fine-tuning the multiorgan crosstalk [J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(1): 22-31.
- [18] Lin Z, Wu Z, Yin X, et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15534.
- [19] Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(6): 944-951.

(此文编辑 曾学清)